



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2016/2017

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

# Vacinação Universal do HPV, sim ou não?

Sara Amândia Oliveira Pinto

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto

Universidade do Porto

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Margarida Maria Dos Santos Guedes  
Carolino

Porto, 2017

**CONSELHO PEDAGÓGICO**

Rua Jorge Viterbo Ferreira, 228. Edifício A, Piso 6, Sala 16

4050-313 Porto

TELEFONE + 351 22 042 80 09/ 10/ 48

E-mail:[conped@icbas.up.pt](mailto:conped@icbas.up.pt)

**Nome:** Sara Amândia Oliveira Pinto

## Vacinação Universal do HPV, sim ou não?

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetido  
ao Instituto de Ciências Abel Salazar Ano letivo 2016/ 2017

**Área:** Pediatria

**Orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Margarida Maria Dos Santos Guedes Carolino

**Categoria:** Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria e

Assistente da Unidade Curricular de Pediatria no ICBAS-UP/ CHP

**Afiliação:** Serviço de Pediatria no Centro Hospitalar do Porto

## **Agradecimentos**

Agradeço à Doutora Margarida Guedes pela partilha de conhecimentos e por toda a disponibilidade no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a toda a minha família, com especial agradecimento aos meus pais, ao meu irmão e ao João. A vossa incondicionalidade foi preponderante em todo este percurso sendo que o mesmo não teria sido possível sem vocês.

Por último agradeço aos meus amigos por me terem acompanhado nestes últimos 6 anos, por terem dividido os bons e os maus momentos comigo e pela certeza de que são para a vida.

Pinto SO , Guedes MM.

## Resumo

## Introdução

O HPV (Human Papiloma Vírus) representa a infecção sexualmente transmissível mais comum no mundo, sendo que todos os indivíduos sexualmente ativos estão suscetíveis à exposição vírica. A sua prevalência tem aumentado significativamente, sobretudo no sexo masculino, assim como os cânceros a ele associados. As taxas de vacinação contra o HPV continuam baixas e inferiores no sexo masculino em relação ao sexo feminino.

## Objetivo

Compreender o impacto da vacinação contra o HPV no sexo masculino, nomeadamente na diminuição da prevalência da infecção e nos cânceros HPV relacionados. O impacto da vacinação universal (rapazes e raparigas) em termos de saúde pública constitui um elemento fundamental para propor a extensão do programa de vacinação atual ao sexo masculino. Através desta revisão pretende-se, também, aferir se um programa universal de vacinação é a médio e longo prazo rentável em termos custo-benefício.

## Metodologia

Revisão bibliográfica de artigos obtidos nas bases de dados: UpToDate e PubMed, pela pesquisa através das key-words: “HPV”, “HPV vacinação”, “vacinação sexo masculino”, “cânceros HPV relacionados”.

## Desenvolvimento

Na presente revisão foi feita uma análise dos programas de vacinação já implementados no sexo feminino. Através desta foi possível compreender o impacto dos mesmos e as lacunas existentes, as quais devem ser tidas em conta aquando da proposta de extensão do programa de vacinação ao sexo masculino. Posteriormente foi feita uma análise dos benefícios da vacinação de todos os indivíduos do sexo masculino versus os indivíduos do sexo masculino considerados como “grupo de risco”. Foi, ainda, analisada a relação custo- benefício da instituição de um programa de vacinação universal.

## Conclusão

Conclui-se que a vacinação adicional do sexo masculino na faixa etária dos doze anos teria benefícios, nomeadamente, na redução da incidência de verrugas e cânceros genitais relacionados com o HPV e que a relação custo-

benefício era favorável à vacinação universal versus rastreio e vacinação exclusivamente feminina.

Key-words: “HPV”, “HPV vacinação”, “vacinação sexo masculino”, “cancros HPV relacionados”.

Pinto SO , Guedes MM.

## Abstract

HPV (Human Papilloma Virus) represents the most common sexually transmitted infection and all sexually active individuals are susceptible to viral exposure. Its prevalence has increased significantly, especially in the male sex, as well as the cancers associated with it. Vaccination rates for HPV remain low mainly in males.

## Objective

To understand the impact of vaccination against HPV in males, specifically in reducing the prevalence of infection and related HPV cancers. The impact of universal vaccination (both males and females) in terms of public health is a key element in proposing the extension of the current vaccination program to the male sex. Through this review it is also intended to assess whether a universal vaccination program is cost-effective in the medium and short term.

## Methodology

Bibliographic review of articles obtained in the databases: UpToDate and PubMed, by searching through key-words: "HPV", "HPV vaccination", "male vaccination", "related HPV cancers".

## Development

In the present review, an analysis of the vaccination programs already implemented in the female sex was made. It was possible to understand the impact of these and the existing gaps, which should be taken into consideration in the proposal to extend the vaccination program to males. Subsequently an analysis of the benefits of vaccination of all males versus "high risk group" males. It has also been analyzed the cost-benefit of the establishment of a universal vaccination program

## Conclusion

It was concluded that additional male vaccination in the 12-years-old age group would have benefits, specially in reducing the incidence of HPV-related warts and genital cancers and that the cost-benefit ratio was favorable to universal vaccination versus screening and vaccination exclusively to females.

Key-words: "HPV", "HPV vacinação", "vacinação sexo masculino", "cancros HPV relacionados"

## Introdução

O Vírus do Papiloma Humano (HPV), sexualmente transmissível, tem sido associado, não só, ao cancro do colo do útero, como também, ao anal, vaginal, vulvar e, mais recentemente, ao cancro da orofaringe [1]. A nível mundial, cerca de 630 milhões de pessoas estão infetadas havendo 500.000 novas infeções anuais[2]. No sexo feminino o pico de prevalência encontra-se na faixa etária dos 18 aos 24 anos de idade, a partir da qual se regista um declínio [3]. No sexo masculino há uma prevalência consistentemente superior de infeção por HPV [4] relacionada com uma resposta imunitária menos eficaz contra o vírus [5]. Giuliano et al, em 2008 atribuíam uma prevalência global próxima de 50% no sexo masculino sendo que destes, 20 % eram afetados com mais de um genótipo, não havendo discrepância significativa entre hétero e homossexuais [6]. Contudo, Palefsky et al, num estudo mais recente, preveem uma prevalência superior nos homossexuais, estimada em 93% ou 61% dependendo se tinham ou não infeção concomitante com VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana [7]. Concordantemente, os homossexuais são desproporcionalmente mais afetados pelas doenças associadas ao HPV, incluindo, o cancro ano-genital e orofaríngeo [8]. Os dados relativos a mulheres transsexuais, ainda são escassos. Um estudo levado a cabo no Peru identificou HPV em 95,6% destas mulheres metade das quais estavam infetadas com um genótipo de alto risco [9].

Dos 100 genótipos conhecidos do HPV, 30 a 40 são categorizados como tendo potencial carcinogénico. Os genótipos 6 e 11 têm baixo potencial oncogénico, responsáveis por lesões verrucosas do aparelho genital, lesões de baixo grau do cérvix e papilomatose respiratória [10]. Já os tipos 16 e 18 apresentam elevado potencial oncogénico, causando lesões da pele e mucosas do trato ano-genital capazes de progredir para lesões de alto grau bem como para carcinoma invasivo. Estes genótipos são responsáveis por 70% dos cancros do colo do útero sendo os restantes 30% atribuídos aos genótipos 31, 33 e 45. O HPV é, ainda, tido como causa de 95 % dos cancros do ânus, 75% dos cancros da orofaringe, 75% dos cancros da vagina, 70% dos cancros vulvares e por 60% dos cancros penianos [11].

A prevenção da infeção por HPV pode ser efetuada através da administração de vacinas já existentes, incluindo: Gardasil(Merck) - vacina quadrivalente abrangendo os genótipos 6,11,16 e 18, aprovada em 2006 nos EUA pela Food and Drug Administration; Cervarix(GalaxoSmithkline) - vacina bivalente para os genótipos 5, 16 e 18, aprovada em 2009; e ainda Gardasil 9 (Merck) - uma vacina nove valente, a qual protege contra os genótipos anteriormente abrangidos (6, 11, 16 e 18) e, adicionalmente, contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58, aprovada em 2014 [12]

As atuais recomendações da Advisory Committee of Immunization Practices and American Academy of Pediatrics incluem a vacinação, por rotina, de ambos os sexos nas idades compreendidas entre os 11 e os 12 anos com as três doses da vacina do HPV [21]

Contudo, as taxas de vacinação contra o HPV continuam insuficientes, quando em comparação com as taxas observadas noutras vacinas recomendadas, principalmente no sexo masculino. Tal facto, segundo estudos recentes advém do custo da vacina e da desinformação dos pais, tutores, dos próprios jovens e até mesmo do restante público. Muitos dos pais revelam nunca terem sido informados acerca da vacina, desconhecendo não só os seus benefícios como a possibilidade de a mesma ser administrada no sexo masculino [13].

#### Impacto dos Programas de Vacinação Implementados.

Assumindo uma cobertura do público feminino próxima dos 100%, estima-se que a implementação de um programa de vacinação abrangente resulte numa redução de 76% nas mortes por cancro do colo do útero. [14]. Contudo, se a cobertura for de 80%, somente 60% das mortes pelo mesmo serão evitadas. Adequando os outcomes aos países pobres prevê-se que uma cobertura de 70% seria suficiente para uma redução de 31,1-60,1% do risco de desenvolver cancro do útero ao longo da vida. Posto isto, a 10 anos, um programa internacional com cobertura de 70% preveniria 3 milhões de mortes em mulheres adolescentes [15].

Em contraste com os programas de rastreio do colo do útero, os programas de vacinação têm um elevado potencial custo-benefício tanto nos países mais pobres como nos países desenvolvidos, desde que haja uma fixação equitativa do preço das vacinas [15]. Apesar da comprovada eficácia, os programas de vacinação apresentam uma cobertura assimétrica quer entre diferentes países quer entre diferentes regiões do mesmo país [16].

Inicialmente a discrepância da cobertura vacinal era atribuída aos recursos económicos de cada país. Contudo, mesmo os países com maiores recursos financeiros para uma cobertura em massa apresentaram taxas de sucesso diferentes. Numa revisão de dados de 2010 nos EUA, Laz et al aferiram que só 14% das raparigas com menos de 12 anos tinham recebido a primeira dose de vacinação e que do total das raparigas apenas 14% receberam as 3 doses necessárias [17]. Nos países da Ásia, África e América do Sul verificou-se uma percentagem ainda menor das raparigas que efetuaram o curso completo da vacinação [4]. Em 2010, dezoito países europeus instituíram um programa de vacinação com taxas de cobertura consideravelmente superiores às observadas nos EUA [18]. As taxas mais elevadas de cobertura verificaram-se em países como Espanha e Escócia, os quais criaram programas escolares de vacinação. Nestes países 92% das raparigas receberam a primeira dose antes



dos 12 anos e 81% cumpriram o curso completo [19]. Já na Holanda, onde a vacinação foi levada a cabo pelo Sistema Nacional de Saúde, a taxa de adesão foi baixa e apenas 50% das raparigas receberam a primeira dose [20]. Uma notável exceção foi Portugal, em que o programa de vacinação foi integrado no PNV em outubro de 2008 para a coorte de jovens do sexo feminino de 13 anos de idade, tendo atingido em 2010 uma adesão de 81%.

### Vacinação Universal contra o HPV

Apenas a Austrália e os Estados Unidos implementaram o modelo de vacinação universal, ou seja, de ambos os sexos. Nos restantes países a vacinação pelo SNS abrange apenas o sexo feminino, considerando-se o sexo masculino indiretamente protegido por esta via, [21]. Contudo, estes argumentos são questionáveis e necessita de ser aferido se a adoção de uma vacinação universal se revela uma solução mais eficaz em termos de diminuição da prevalência do HPV e se esta poderá ser sustentável em termos de custo-benefício.

### Expansão da vacina contra HPV ao sexo masculino: benefícios

Existe um intenso debate em torno da inclusão do sexo masculino nos programas de vacinação contra o HPV [22]. Os países com programas de vacinação apenas do sexo feminino baseiam-se no facto de o HPV se caracterizar por uma infeção sexualmente transmissível e, como tal, se as raparigas forem vacinadas não irão transmitir o vírus ao sexo masculino. Drolet M. et al. em 2015, numa análise dos programas de vacinação exclusivo do sexo feminino com elevada taxa de cobertura verificaram uma redução de 30% no número de rapazes com verrugas genitais [23]. Contudo, um programa de vacinação exclusiva do sexo feminino deixa uma considerável percentagem de população masculina vulnerável, nomeadamente, os indivíduos heterossexuais, especialmente emigrantes ou viajantes que estabelecem relações sexuais com mulheres que não estão vacinadas. Neste grupo de indivíduos em maior risco, encontram-se, também, os homens que estabelecem relações sexuais com outros homens.

Por outro lado, existem evidencias de que as mulheres não vacinadas (por não adesão aos programas de vacinação) apresentam comportamentos sexuais de maior risco, nomeadamente com múltiplos parceiros sexuais, e neste grupo a vacinação do sexo masculino constituiria uma forma de diminuição do risco de infeção por HPV para mulheres não vacinadas [24].

Acredita-se que a extensão da vacinação ao público masculino representará um benefício adicional, se conjugado com elevadas taxas de vacinação do público feminino. Um estudo europeu que avaliou a “eficácia da extensão ao público masculino” versus “programas de vacinação exclusivamente feminino

de elevada eficácia” corroborou esta ideia ao demonstrar que a vacinação de ambos os sexos na faixa etária dos doze anos estaria associada a benefícios substancialmente superiores, nomeadamente, na redução da incidência de verrugas e cancro genitais relacionados com o HPV [25].

Alguns países, como o Reino Unido ou Canadá, com programas de vacinação femininos já implementados, têm sugerido uma extensão do programa aos indivíduos do sexo masculino em maior risco, incluindo indivíduos homossexuais e VIH positivos. Esta abordagem tenta equilibrar a proteção versus custo, visto que irá abranger uma população masculina considerada de risco evitando os custos de uma vacinação universal [26]. No Reino Unido, o Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) instituiu recentemente que a vacina contra o HPV deve ser oferecida a indivíduos homossexuais (do sexo masculino) até aos 45 anos de idade, decorrendo um programa piloto de vacinação de homens homossexuais em Inglaterra. Analogamente, no Canadá é oferecida a vacina a “grupos de risco” como sem-abrigos ou homens homossexuais. Contudo, as duas abordagens supracitadas apresentam uma eficácia limitada na prevenção de doenças HPV relacionadas, visto que a efetividade da vacina se prende com a administração da mesma em idades mais precoces antes do início da atividade sexual e, consequentemente, antes da exposição ao vírus [27].

#### Vacinação universal contra o HPV: relação custo-benefício

Apesar de a vacinação universal ter benefícios demonstrados na diminuição da transmissão e incidências de cancro HPV relacionados, para que tal se aplique nos países desenvolvidos é importante que a relação custo-benefício seja vantajosa. Esta relação constitui um argumento fundamental para justificar a disponibilização de recursos económicos dos planos orçamentais para a implementação de uma vacina a ambos os sexos [21].

Em alguns estudos realizados, a vacinação exclusivamente feminina apresentou-se superior, em termos de custo-benefício, quando comparada com a vacinação universal [28-30]. Contudo, estes estudos apenas consideraram os valores relativos ao cancro do colo do útero [28] e, em alguns casos, às verrugas ano-genitais [29]. Em contrapartida, existem outros estudos que concluem precisamente o contrário, ou seja, uma relação custo-benefício superior na vacinação universal quando em comparação com a vacinação exclusivamente feminina [31-33].

Haeussler, K., et al sugeriram, a partir da aplicação de métodos de estimação Bayesianos, que a vacinação universal aos 12 anos de idade poderá constituir, em termos de custo-benefício, uma estratégia muito vantajosa quando em comparação com o screening ou com a vacinação exclusivamente feminina na referida faixa etária. Neste momento, o aumento dos custos ajustado ao

aumento da qualidade de vida apresenta-se abaixo do limiar de sustentabilidade para intervenções na saúde [34] no caso da imunização com três doses da vacina. Contudo, pesquisas recentes indicam que a vacinação com apenas duas doses ao invés de três (vacinação conservativa) é suficiente para prevenir a infecção por HPV [35] tendo sido, inclusive, desde 2014 implementado no PNV Português o regime das duas doses. Assim sendo, o custo da vacinação universal pode ser reduzido, como ocorreu em Portugal, passando esta a constituir uma estratégia vantajosa em termos de custo-benefício.

A referida análise bayesiana difere das anteriores na medida em que incorpora seis variáveis, que incluem 1) incorporação do conjunto completo de doenças induzidas pelo HPV; 2) duração da imunidade induzida pela vacina sem aplicação de reforço; 3) um custo unitário de vacinação comparativamente baixo; 4) elevada taxa de cobertura; 5) eficácia comparativamente mais baixa e 6) um follow-up mais curto. Os três primeiros pontos diminuem a relação custo-efetividade enquanto que os últimos três contribuem para o incremento da mesma. Esta análise ao incorporar novas variáveis aproxima-se mais da situação real, sendo um melhor preditor dos resultados que são obtidos com a universalização da vacina [36].

No futuro prevê-se que os benefícios da vacinação contra o HPV sejam, ainda, superiores, aguardando-se para já o impacto da introdução da vacina nove valente, anteriormente referida, que ao abranger mais genótipos tem potencial de otimização do controlo da doença [36]. O impacto positivo na redução da infecção tem consequências diretas na relação custo-benefício, tornando-se um argumento fundamentado para implementar a vacinação universal.

## Conclusões

Através da presente análise demonstra-se as vantagens da vacinação masculina na diminuição das diferentes lesões associadas ao vírus HPV e, portanto, na melhoria da qualidade de vida dos imunizados em comparação aos não imunizados com impacto, inclusive, em evitar um elevado número de mortes no futuro.

Da presente revisão conclui-se, também, que o custo da vacina constitui uma das principais entraves à extensão da mesma ao sexo masculino. Visto que os recursos económicos reservados à saúde não são ilimitados e que estes têm de suprir inúmeras necessidades compreende-se que a ponderação custo-benefício seja um argumento essencial na universalização da vacina.

A curto prazo, torna-se evidente que a vacinação exclusivamente feminina comporta menos custos. Contudo, quando em estudos a longo prazo são considerados fatores como a não adesão à vacina por parte do público feminino em adição ao não comprimento das doses necessárias para a

imunização por parte das mesmas conclui-se que existe um número de indivíduos não abrangidos pela “imunidade de grupo” muito superior aos indivíduos que são incluídos nos grupos de risco(homossexuais e HIV positivos). Assim, existe uma elevada percentagem da população que não beneficia da imunização feminina estando, portanto, suscetível ao vírus e por conseguinte ao desenvolvimento de inúmeras doenças. As doenças desenvolvidas a partir da exposição ao vírus acarretam, então, um gasto para o SNS que se revela muito superior ao da extensão da vacinação. Partindo desta ponderação vemos que mesmo na situação atual em termos de custo-benefício a vacinação universal se assume como favorável.

Conclui-se, ainda, que a investigação científica tem otimizado a relação custo-benefício. Tal deve-se ao facto de, através desta, se ter determinado que apenas duas doses são suficientes para a imunização ao invés de três, o que se traduz na diminuição do custo em 1/3. Além disso, têm sido disponibilizadas vacinas que abrangem um maior número de genótipos do HPV sendo, portanto, menor a probabilidade de uma pessoa imunizada desenvolver uma doença HPV relacionada, traduzindo-se num aumento do benefício.

Por fim, da pesquisa efetuada é perceptível que o aumento da qualidade de vida face ao não desenvolvimento de co morbilidades ainda não é um parâmetro contabilizado na decisão de universalização e que existe, ainda, barreiras a ultrapassar nomeadamente a melhoria da informação da população com aumento das taxas de vacinação para que com a extensão ao sexo masculino a “irradicação do HPV” seja uma meta tangível.

## Referências

1. Satterwhite, C.L., et al., Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*, 2013. 40(3): p. 187-93.
2. Owsianka, B. and M. Ganczak, Evaluation of human papilloma virus (HPV) vaccination strategies and vaccination coverage in adolescent girls worldwide. *Przegl Epidemiol*, 2015. 69(1): p. 53-8, 151-5.
3. Burchell, A.N., et al., Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: p. S3/52-61.
4. Anic, G.M. and A.R. Giuliano, Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med*, 2011. 53 Suppl 1: p. S36-41.
5. Giuliano, A.R., et al., Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*, 2011. 364(5): p. 401-11.
6. Giuliano, A.R., et al., The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(8): p. 2036-43.
7. Palefsky, J.M. and M. Rubin, The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2009. 36(1): p. 187-200.
8. Giuliani, M., et al., Perceptions of Human Papillomavirus (HPV) infection and acceptability of HPV vaccine among men attending a sexual health clinic differ according to sexual orientation. *Hum Vaccin Immunother*, 2016. 12(6): p. 1542-50.
9. Brandon Brown, J.T.G., 2,3 Gita Byraiah,4 Tonia Poteat,5 Segundo R. Leon,2 Gino Calvo,3 and T.C. Hugo Sa´nchez, 6 and Jeffrey D. Klausner6, Anogenital Human Papillomavirus Infection and HIV Infection Outcomes Among Peruvian Transgender Women: Results from a Cohort Study. *Transgender Health* 2016, 2016.
10. Chaturvedi, A.K., et al., Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*, 2011. 29(32): p. 4294-301.

11. Jemal, A., et al., Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst, 2013. 105(3): p. 175-201.
12. Joura, E.A., et al., A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med, 2015. 372(8): p. 711-23.
13. Holman, D.M., et al., Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. JAMA Pediatr, 2014. 168(1): p. 76-82.
14. Kohli, M., et al., Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. Br J Cancer, 2007. 96(1): p. 143-50.
15. Goldie, S.J., et al., Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. Vaccine, 2008. 26(32): p. 4080-93.
16. Schiffman, M. and S. Wacholder, Success of HPV vaccination is now a matter of coverage. Lancet Oncol, 2012. 13(1): p. 10-2.
17. Laz, T.H., M. Rahman, and A.B. Berenson, An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010. Vaccine, 2012. 30(24): p. 3534-40.
18. Dorleans, F., et al., The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. Euro Surveill, 2010. 15(47).
19. Information Services, N.N.S.S., Human papilloma virus(HPV)Immunisation uptake rates. Year 3 of the HPV Immunisation Programme(2010/11). publication date – 22 September 2011.
20. Rondy, M., et al., Determinants for HPV vaccine uptake in the Netherlands: A multilevel study. Vaccine, 2010. 28(9): p. 2070-5.
21. Prue, G., et al., Human papillomavirus (HPV): making the case for 'Immunisation for All'. Oral Dis, 2016.
22. Shapiro, G.K., S. Perez, and Z. Rosberger, Including males in Canadian human papillomavirus vaccination programs: a policy analysis. Cmaj, 2016. 188(12): p. 881-6.

23. Drolet, M., et al., Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015. 15(5): p. 565-80.
24. Sadler, L., et al., Comparing risk behaviours of human papillomavirus-vaccinated and non-vaccinated women. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2015. 41(4): p. 255-8.
25. Marty, R., et al., Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 10.
26. Castle, P.E. and M. Maza, Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect*, 2016. 144(3): p. 449-68.
27. Zou, H., et al., Early acquisition of anogenital human papillomavirus among teenage men who have sex with men. *J Infect Dis*, 2014. 209(5): p. 642-51.
28. Zechmeister, I., et al., Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*, 2009. 27(37): p. 5133-41.
29. Elbasha, E.H., E.J. Dasbach, and R.P. Insinga, Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis*, 2007. 13(1): p. 28-41.
30. Choi, Y.H., et al., Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*, 2010. 28(24): p. 4091-102.
31. Elbasha, E.H. and E.J. Dasbach, Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*, 2010. 28(42): p. 6858-67.
32. Olsen, J. and M.R. Jepsen, Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care*, 2010. 26(2): p. 183-91.
33. Brown, V.L. and K.A. Jane White, The role of optimal control in assessing the most cost-effective implementation of a vaccination programme: HPV as a case study. *Math Biosci*, 2011. 231(2): p. 126-34.
34. Haeussler, K., et al., Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value Health*, 2015. 18(8): p. 956-68.

35. Laprise, J.F., et al., Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*, 2014. 32(44): p. 5845-53.
36. Chatterjee, A., The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Rev Vaccines*, 2014. 13(11): p. 1279-90.